Scintimun® Granulocyte BW 250/183

Trousse pour le marquage de besilesomab au technetium (^{99m}Tc), pour injection intraveineuse.

INFORMATION PROFESSIONNELLE

CIS bio international, member of IBA group

T1619nE
24/10/2011

COMPOSITION

Principes actives

Molécule vectrice: 1 mg de besilesomab
Le radio-isotope ne fait pas partie de la trousse.

Excipients: Sorbitolum, natrii dihydrogenophosphas dihydricus, dinatrii phosphas dihydricus, tetranatrii–1,1,3,3-propantetra-phosphonas dihydricus (PTP), stanni (II)-chloridum dihydricum, natrii chloridum.

Spécifications:

Spécifications de la solution injectable reconstituée

1 mg	de besilesomab
0,5 mg	de tetranatrii-1,1,3,3-propantetraphosphonas (PTP)
2 mg	de natrii phosphas
0,2 mg	de stanni (II)-chloridum
2 mg	de sorbitolum
300-1800 MBq	de (8,1-48,6 mCi) technétium (^{99m}Tc)
3-8 ml	d'eau
pH	6,5-7,5

Propriétés de la préparation marquée

Si les conditions d'asepsie rigoureuse de reconstitution ont été observées, la solution obtenue est claire, isotonique, stérile et dépourvue de pyrogènes. Elle contient des quantités variables de chlorure de sodium, en fonction du volume d'éluat utilisé (2-7 ml).

FORME GALENIQUE ET QUANTITÉ DE PRINCIPE ACTIF PAR UNITÉ

Substances lyophilisées pour la préparation d'une solution isotonique, marquée au technétium (^{99m}Tc), pour injection intraveineuse. Trousse de marquage.

Flacon 1

Chaque flacon de verre contient 5 mg de lyophilisat:
1 mg de besilesomab
2 mg de sorbitolum
0,78 mg de natrii dihydrogenophosphas dihydricus
1,78 mg de dinatrii phosphas dihydricus

Flacon 2

Chaque flacon de verre contient 3 mg de lyophilisat:
2,7mg de tetranatrii – 1,1,3,3-propantetraphosphonas dihydricus (PTP)
0,12mg de stanni (II)-chloridum dihydricum
0,2mg de natrii chloridum

INDICATIONS/POSSIBILITES D'EMPLOIS

Immunoscintigraphie dans les syndromes inflammatoires.
Scintigraphie de la moelle osseuse, en particulier en cas de suspicion de métastases médullaires.

POSOLOGIE/ MODE D'EMPLOI

La solution injectable de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 marquée au technétium (^{99m}Tc) doit être exclusivement administrée par injection intraveineuse comme injection unique.
L'activité recommandée chez le patient présentant un poids corporel moyen de 50 à 70 kg est la suivante:
200 à 400 MBq (5-11 mCi) en cas de scintigraphie de la moelle osseuse,
400 à 800 MBq (11-22 mCi) pour la mise en évidence de foyers inflammatoires.

Pour l'acquisition d'images SPECT, il est nécessaire d'administrer davantage d'activité que pour l'acquisition d'images planes obtenues par gamma caméra conventionnelle. La quantité d'anticorps utilisée peut se situer entre 0,25 et 1,0 mg (1/4 à 1 unité de marquage).
L'acquisition d'images immunoscintigraphiques, peut débuter 3 à 6 heures après l'injection. Elle peut être réalisée à l'aide de clichés plans ou de clichés SPECT. Des clichés tardifs, par exemple 24 heures après l'injection, peuvent être réalisés pour la caractérisation des foyers inflammatoires.
Le patient devrait uriner après administration de la solution injectable et aussi souvent que possible pendant les heures suivantes, afin d'éviter une irradiation inutile. Dès lors il devrait être recommandé au patient de boire beaucoup avant et après administration du produit.

Recommandations posologiques spéciales

Ces recommandations sont également valables chez les patients âgés.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée clinique concernant l'administration de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 chez l'enfant et l'adolescent.

De même, aucune donnée n'est disponible concernant la nécessité d'adapter la posologie chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique.

Nombre d'examens réalisables avec un flacon

Après marquage, le contenu d'un flacon de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 permet d'examiner 1 à 2 patients.

Remarque particulière concernant la posologie

Un intervalle de 48 heures doit être respecté si un examen utilisant un autre produit marqué au technétium (^{99m}Tc) a été effectué précédemment.

EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS

Le calcul de la dosimétrie a été effectué selon le concept MIRD. Des données de distribution chez l'homme ont été utilisées lorsque celles-ci étaient disponibles. Les autres données proviennent d'études de distribution chez le rat. Le calcul de l'équivalent de dose efficace est uniquement basé sur des données obtenues chez l'homme.

Organe	**mGy/MBq**	**mrad/mCi**
Foie:	0,022	81
Poumon:	0,008	30
Rate:	0,029	107
Reins:	0,019	70
Moelle osseuse:	0,029	109
Gonades:	0,006	22
Corps entier:	0,005	19
Equivalent de dose efficace	0,011 mSv/MBq	42 mrem/mCi

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité démontrée au besilesomab ou à tout autre anticorps d'origine murine ou à un excipient.
- Grossesse
- Allaitement

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés avec une attention particulière et en respectant strictement les exigences en matière de radioprotection, de manière à limiter au maximum l'irradiation du patient et du personnel soignant.

Chaque administration d'une substance radioactive à un patient est de la compétence et de la responsabilité exclusive du médecin. Les examens ne sont indiqués que lorsque le bénéfice attendu de l'examen dépasse le risque inhérent à l'exposition au rayonnement occasionné. Cette remarque est particulièrement vraie pour l'administration à des enfants ou à des adolescents, ainsi que pendant la grossesse ou l'allaitement. Dans tous les cas, l'administration doit être effectuée en respectant les mesures usuelles de radioprotection. Chez les femmes en âge de procréer, la règle des 10 jours est à respecter et une grossesse doit être exclue dans la mesure du possible.

L'éventualité d'une réaction allergique à l'anticorps d'origine murine chez le patient ne pouvant être exclue, il est nécessaire d'avoir à disposition des médicaments cardiovasculaires, des corticostéroïdes et des antihistaminiques lors de chaque utilisation de ce produit. Cette précaution est absolument indispensable lorsqu'il n'a pas été effectué de test pour la recherche d'anticorps anti-immunoglobuline de souris (HAMA) dans le sérum du patient avant l'injection du produit.

L'administration d'anticorps monoclonaux d'origine murine peut conduire chez l'homme à la formation d'anticorps anti-immunoglobuline de souris (HAMA), qui peuvent modifier la sensibilité de l'examen pour la détection de lésions. Pour cette raison et également pour la sécurité du patient, la recherche d'HAMA dans le sérum est strictement indiquée chaque fois que sont ré-administrés des anticorps monoclonaux d'origine murine. L'anticorps utilisé est particulièrement peu immunogène dans la plage de posologie indiquée. Moins de 5% des patients développent des HAMA après une injection unique.

INTERACTIONS

Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour. Il ne peut cependant pas être exclu que des médicaments anti-inflammatoires et des substances agissant sur le système hématopoïétique conduisent à des résultats faussement négatifs. Ces produits, ni aucun autre, ne devraient donc être administrés simultanément ou à proximité dans le temps d'une administration de Scintimun® Granulocyte MAb BW 250/183, à moins que l'examen ne l'exige. Dans tous les cas, il faudra tenir compte de tout autre traitement concomitant lors de l'évaluation de la scintigraphie.

Un intervalle de 2 jours doit être respecté si un examen utilisant un autre produit marqué au technétium (^{99m}Tc) a été effectué précédemment.

GROSSESSE /ALLAITEMENT

Compte tenu du danger potentiel inhérent aux rayonnements ionisants, la solution ne doit pas être administrée aux femmes enceintes.

Chez les femmes en âge de procréer, la règle des 10 jours est à respecter et une grossesse doit être exclue dans la mesure du possible.

Chez la femme qui allaite, un examen diagnostique avec ce produit ne devrait dans la mesure du possible être effectué qu'après la fin de l'allaitement. En cas d'absolue nécessité d'un tel examen chez une patiente qui allaite, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 3 jours et le lait maternel remplacé par un lait en poudre ou tout autre aliment pour bébé.

D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes doivent être envisagées.

EFFETS SUR L'APTITUDE À LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES

Il n'y a à ce jour aucune indication sur d'éventuels effets de Scintimun® Granulocyte sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Un tel effet lié à la maladie sous-jacente est cependant envisageable.

EFFETS INDESIRABLES

L'éventualité d'une réaction allergique à l'anticorps d'origine murine chez le patient ne peut pas être exclue (voir « Mises en garde et précautions »).

Il n'a pas été rapporté d'autre effet indésirable à ce jour après l'administration de Scintimun® Granulocyte.

SURDOSAGE

En cas de surdosage involontaire, l'irradiation supplémentaire que cela suppose sera rapidement éliminée en raison de la courte demi-vie du ^{99m}Tc (6,02 heures) et on peut s'attendre à ce que l'élimination de la radioactivité soit accélérée par une diurèse forcée.

PROPRIETES/EFFETS

Code ATC V09HA03

Propriétés physiques

Le technétium-(^{99m}Tc) fixé à l'anticorps décroit par transition isomérique avec une demi-vie de 6,02 heures. Le rayonnement gamma nécessaire au diagnostic scintigraphique possède une énergie moyenne de 140,5 keV (89 %).

Mécanisme d'actions/ Pharmacodynamique

Le besilesomab marqué au technétium (^{99m}Tc) n'exerce aucune action pharmacodynamique. Il réagit avec plus de 90 % des granulocytes du sang périphérique, de même qu'avec des granulocytes et en partie des myélocytes de la moelle osseuse.

Efficacité

Après marquage par du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, le besilesomab se fixe in vivo sur les granulocytes permettant la visualisation par scintigraphie des proliférations granulocytaires, (cas des inflammations), ou la réalisation de scintigraphie osseuse. L'anticorps n'affectant pas la fonction granulocytaire, cet examen ne présente aucune incidence sur le nombre de granulocytes circulants.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption, distribution

Une heure après administration intraveineuse, environ 25 % des anticorps sont liés aux cellules sanguines du patient. Les anticorps libres, qui circulent, quittent le réseau vasculaire et se fixent sur des cellules périphériques.
Un autre effet observé lors du marquage intravasal des granulocytes circulants, est l'extravasation de l'anticorps technétié (^{99m}Tc) et sa liaison sur les cellules périphériques. Certains précurseurs des granulocytes présentant également l'antigène correspondant, la moelle osseuse constitue elle aussi un organe cible. Après injection, environ un tiers des anticorps marqués se fixent rapidement et spécifiquement au niveau de la moelle.
La rate étant un organe dans lequel s'accumulent les granulocytes, celle-ci constitue également une zone de forte activité. Environ 2 à 5 % de l'activité injectée s'accumulent dans la rate, bien que d'importantes variations puissent être observées en fonction de l'état de santé du patient examiné.
D'autre part, une accumulation au niveau du foie peut également être observée. La fixation hépatique peut varier de 15 à 30 % selon les cas.

Elimination

Au cours des premières 24 heures, moins de 5 % de l'activité administrée est excrétée dans les urines. Cette proportion relativement faible entraîne toutefois une visualisation des reins et de la vessie à la scintigraphie. L'élimination des cellules marquées du compartiment sanguin suit la cinétique normale d'élimination des granulocytes avec une demi-vie biologique d'environ 6 heures.

Cinétique chez des groupes de patients particuliers

En cas d'immunisation par des IgG d'origine murine, la demi-vie sérique peut être fortement réduite par suite d'une formation de complexes immuns. La fixation hépatique est alors susceptible, dans des cas extrêmes, de dépasser les valeurs mentionnées ci-dessus.

DONNEES PRECLINIQUES

Au cours des études de toxicologie, le besilesomab a été bien toléré chez l'animal, n'occasionnant aucune manifestation clinique particulière, et ceci même pour des doses de 5 mg/kg (Tests de toxicité aiguë).

Les effets potentiellement toxiques liés à la spécificité de l'anticorps, ne peuvent être évalués expérimentalement. La fixation de l'anticorps au niveau du tissu fœtal n'étant pas exclue, la grossesse est contre-indiquée.

REMARQUES PARTICULIERES

Incompatibilités

Le produit ne doit pas être mélangé à d'autres substances durant sa préparation et son administration.

Stabilité, remarques concernant le stockage

La durée de conservation du produit dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière et à une température de +2 à +8 °C est garantie jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'emballage et sur les étiquettes des flacons. Après la date de péremption, la trousse de marquage ne doit plus être utilisée.

La durée de conservation de la solution marquée est de 3 heures à température ambiante (15-25 °C), dans le flacon de verre d'origine, fermé, à l'abri de l'oxygène de l'air ambiant et de la lumière.

Remarques concernant la manipulation

Méthode de marquage

Le contenu d'un flacon de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 est reconstitué par du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium afin d'obtenir des anticorps antigranulocytaires marqués au technétium (^{99m}Tc) constituant l'agent diagnostique proprement dit. Pour réaliser ce marquage, le lyophilisat du flacon doit être reconstitué à l'aide d'un éluat de générateur de Molybdène (^{99}Mo)/Technétium (^{99m}Tc) (pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium en solution dans du chlorure de sodium 0,9 %).

Ce marquage doit être réalisé par du personnel qualifié, en conditions d'asepsie stricte, et en respectant scrupuleusement les précautions habituelles de radioprotection.

Pour assurer le meilleur taux de marquage possible, celui-ci doit être réalisé sans contact avec l'oxygène de l'air ambiant. Les indications qui suivent doivent permettre de respecter cette condition:

1. Le lyophilisat contenu dans le flacon 2 ($SnCl_2$; $2H_2O$, PTP) doit être dissout dans 5 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Agiter doucement.

2. Après dissolution complète du contenu du flacon 2, 1 ml de la solution ainsi obtenue est prélevé au moyen d'une seringue à injections, puis ajouté au flacon 1 (contenant l'anticorps) de la trousse. Mélanger en agitant doucement, **sans retourner le flacon**. Le contenu du flacon 1 se dissout spontanément en 1 minute environ.

3. Après 1 minute, vérifier si le contenu du flacon 1 est entièrement dissout. Placer ensuite le flacon 1 dans une protection de plomb appropriée et y ajouter 2 à 7 ml de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium. Homogénéiser la solution obtenue **en retournant délicatement** le flacon plusieurs fois, **sans le secouer**. L'activité doit se situer entre 300 et 1800 MBq (8,1 – 48,6 mCi) en fonction du volume de solution ajoutée.

4. Compléter l'étiquette fournie avec la trousse et la coller sur le flacon contenant la préparation.

La solution injectable est prête à l'emploi 10 minutes après l'ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium.

La solution prête à l'emploi peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante.

Remarques concernant la méthode de marquage

Pour l'opération de marquage, seuls les éluats de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium obtenus à partir de générateurs de technétium (^{99m}Tc) enregistrés en Suisse peuvent être utilisés. La qualité des éluats doit répondre aux exigences de la pharmacopée actuelle en vigueur (Ph. Eur., USP). Les éluats doivent notamment être dépourvus d'agents oxydants et contenir moins de 5 ppm d'aluminium.

· Seuls peuvent être utilisés ensemble les flacons 1 et 2 dont les numéros de lot sont indiqués sur un emballage commun.

· Le constituant du flacon 2 ($SnCl_2$; $2H_2O$, PTP) ne doit jamais être marqué en premier, puis ajouté à l'anticorps (flacon 1).

· Tout contact de la solution prête à l'emploi avec de l'oxygène doit être évité.

Contrôle de qualité

Un contrôle de qualité est effectué en routine par le fabricant sur chaque lot de trousse de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 après reconstitution avec une solution de pertechnétate-(^{99m}Tc) de sodium. Ce contrôle consiste notamment à vérifier la pureté radiochimique par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

La pureté radiochimique (% technétium (^{99m}Tc) lié) de la préparation radiomarquée finale peut également être déterminée par l'utilisateur selon la méthode suivante :

Méthode
Chromatographie instantanée sur couche mince (CICM) ou chromatographie sur papier

Matériels et réactifs
- Support : bandelettes pour chromatographie sur couche mince (2,5 x 20 cm) recouverte de gel de silice (ITLC-SG type Varian Inc./Agilent technologies Art. Nr. SGI0001 ou équivalent) ou pour chromatographie sur papier (RBM-1 type Orion France Art. Nr. 1118FG ou équivalent). Tracer une ligne de dépôt à 2,5 cm de l'une des extrémités de la bandelette et une ligne de front du solvant à 10 cm de la ligne de dépôt.
- Solvant : méthyl éthyl cétone
- Récipients : récipients appropriés, tels que cuve pour chromatographie ou erlenmeyer de 1000 mL.
- Divers : pinces, ciseaux, seringues, appareillage approprié pour mesure de la radioactivité.

Pour tout complément d'information concernant les bandelettes pour chromatographie, veuillez contacter CBI Medical Products Vertriebs GmbH, représentant local de CIS bio international en Suisse.

Procédure

Ne pas laisser entrer d'air dans le flacon à tester et conserver tous les flacons contenant une solution radioactive dans un conteneur blindé.

1. Introduire le solvant dans la cuve à chromatographie jusqu'à une hauteur de solvant d'environ 2 cm. Couvrir le réservoir et laisser s'équilibrer pendant au moins 5 minutes.
2. Déposer une goutte (2 µl) de solution radiomarquée sur la ligne de départ de la bandelette de papier pour ITLC-SG ou RBM-1 au moyen d'une seringue munie d'une aiguille.
3. Introduire immédiatement la bandelette ITLC-SG ou RBM-1 dans la cuve à chromatographie en utilisant une pince afin d'éviter la formation de pertechnétate (^{99m}Tc) sous l'effet de l'oxygène. NE PAS laisser sécher le dépôt.
4. Laisser migrer le solvant jusqu'à la ligne de front du solvant. Retirer la bandelette au moyen de la pince et laisser sécher à l'air.
5. Couper la bandelette en deux parties à Rf = 0,5.
6. Effectuer un comptage sur chaque partie de la bandelette et enregistrer les valeurs obtenues (utiliser un appareil adéquat de détection avec un temps constant de comptage et une géométrie et un bruit de fond connus).
7. Calculs

La pureté radiochimique correspond au pourcentage de technétium (^{99m}Tc) lié et est calculée comme suit après correction des données pour le bruit de fond :

% technétium (^{99m}Tc) lié = 100% - % technétium (^{99m}Tc) libre

$$\text{où \% technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Activité de la bandelette de Rf 0,5 à Rf 1,0}}{\text{Activité totale de la bandelette}} \times 100$$

8. La pureté radiochimique (le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) lié) doit-être supérieure ou égale à 95%.
9. La solution doit être inspectée visuellement avant emploi. Seules les solutions limpides dépourvues de particules visibles doivent être injectées.

Dispositions légales

L'utilisation de substances radioactives chez l'homme est réglementée par l'"Ordonnance sur la radioprotection" (du 22.06.1994, état au 01.10.1994).

Une autorisation spéciale délivrée par l'Office fédéral de la santé est nécessaire pour pouvoir utiliser des substances radioactives.

Lors de l'utilisation de substances radioactives et pour l'élimination des déchets radioactifs qui s'en suit, les mesures de protection mentionnées dans cette ordonnance sont à respecter, afin d'éviter toute irradiation inutile des patients et du personnel soignant. Les solutions radioactives non utilisées et les objets contaminés par celles-ci doivent être conservés dans une zone spécialement conçue à cet effet, jusqu'à la diminution de l'activité au-dessous de la limite d'exemption de cet isotope radioactif.

Les flacons périmés (non ouverts) de Scintimun® Granulocyte BW 250/183 ne sont pas radioactifs et peuvent être éliminés avec les déchets usuels de laboratoire.

ESTAMPILLE

51672 (Swissmedic)

PRESENTATION

Il existe à l'heure actuelle un seul emballage. Il contient 2 trousses de marquage constituées de 2 flacons chacune. (A)

TITULAIRE DE L'AUTORISATION

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, 5040 Schöftland

FABRICANT

CIS bio international
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
France

Mise à jour de l'information: Novembre 2011